

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di docetaxel.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 20 mg di docetaxel in forma anidra (10 mg/ml).

Ogni flaconcino da 8 ml contiene 80 mg di docetaxel in forma anidra (10 mg/ml).

Ogni flaconcino da 16 ml contiene 160 mg di docetaxel in forma anidra (10 mg/ml).

Eccipienti con effetto noto

Ogni flaconcino da una dose singola di concentrato per soluzione per infusione contiene il 27% (w/w) di etanolo al 96%.-

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida da incolore a giallo chiaro, pH 3,0 - 4,5 senza particelle visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Cancro della mammella

Docetaxel Sandoz in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante delle pazienti con :

- tumore della mammella operabile, linfonodo-positivo.
- tumore della mammella operabile linfonodo negativo.

Nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo negativo operabile, il trattamento adiuvante deve essere limitato alle pazienti adatte alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle sue fasi iniziali (vedere il paragrafo 5.1).

Docetaxel Sandoz in associazione con doxorubicina è indicato nel trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico o localmente avanzato, non sottoposte a precedenti terapie citotossiche per il trattamento di questa patologia.

La monoterapia con Docetaxel Sandoz è indicata per il trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico o localmente avanzato dopo il fallimento della terapia citotossica. La chemioterapia precedente deve aver incluso un'antraciclina o un agente alchilante.

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Docetaxel Sandoz in associazione con trastuzumab è indicato per il trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico caratterizzato dalla sovraespressione di HER2 e non sottoposte a precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica.

Docetaxel Sandoz in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico o localmente avanzato dopo il fallimento della terapia citotossica. La precedente terapia deve aver incluso un'antraciclina.

#### Cancro del polmone non a piccole cellule

Docetaxel Sandoz è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, metastatico o localmente avanzato dopo il fallimento della precedente chemioterapia.

Docetaxel Sandoz in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, metastatico o localmente avanzato, non operabile, non sottoposti a precedenti terapie citotossiche per il trattamento di questa patologia.

#### Cancro della prostata

Docetaxel Sandoz in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro della prostata metastatico, refrattario alla terapia ormonale.

#### Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Sandoz in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, tra cui l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, non sottoposti a precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica.

#### Cancro della testa e del collo

Docetaxel Sandoz in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per la terapia d'induzione dei pazienti con cancro della testa e del collo a cellule squamose localmente avanzato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

L'impiego del docetaxel deve essere ristretto alle unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso della chemioterapia antineoplastica (vedere paragrafo 6.6).

#### Dose raccomandata

Per il cancro della mammella, cancro del polmone non a piccole cellule, cancro dello stomaco e del collo e della testa può essere impiegata, a meno di controindicazioni, la premedicazione a base di un corticosteroide orale quale il desametasone 16 mg/die (ad es. 8 mg BID) per 3 giorni iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4). La profilassi con G-CSF può essere impiegata per ridurre il rischio di tossicità ematologiche.

Per il cancro della prostata, in considerazione dell'uso concomitante di prednisone o prednisolone, il regime di premedicazione raccomandato consiste nella somministrazione di desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel è somministrato tramite infusione della durata di un'ora ogni 3 settimane.

#### Cancro della mammella

Nella terapia adiuvante del cancro della mammella operabile con linfonodo-positivo e negativo, la dose raccomandata di docetaxel è pari a 75 mg/m<sup>2</sup> somministrati 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>, ogni 3 settimane per 6 cicli (regime TAC) (vedere anche Correzione della dose in corso di trattamento).

Per il trattamento di pazienti con cancro della mammella metastatico o localmente avanzato, la dose raccomandata di docetaxel è di 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia. Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> è somministrato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

Nell'associazione con trastuzumab, la dose raccomandata di docetaxel è di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, con la somministrazione settimanale del trastuzumab. Nello studio clinico cardine l'infusione iniziale di docetaxel è stata effettuata il giorno dopo la somministrazione della prima dose di trastuzumab. Le somministrazioni successive di docetaxel sono state effettuate immediatamente dopo il completamento dell'infusione del trastuzumab, se la dose precedente di trastuzumab si era dimostrata ben tollerata. Per la dose e la somministrazione del trastuzumab, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab.

Nell'associazione con capecitabina, la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, in combinazione con capecitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 volte/die (entro 30 minuti dal pasto) per 2 settimane, seguita da un periodo di pausa di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina in rapporto alla superficie corporea, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina.

#### Cancro del polmone non a piccole cellule

Nei pazienti naïve alla chemioterapia trattati per il cancro del polmone non a piccole cellule, il regime posologico raccomandato per il docetaxel prevede la somministrazione di 75 mg/m<sup>2</sup> immediatamente seguiti da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato nell'arco di 30-60 minuti. Per il trattamento dopo il fallimento di una precedente chemioterapia a base di composti contenenti platino, la dose raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> come agente singolo.

#### Cancro della prostata

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup>. Il prednisone o prednisolone 5 mg per via orale due volte/die è somministrato in maniera continua (vedere paragrafo 5.1).

#### Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> somministrata tramite infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 1-3 ore (entrambe solamente il giorno 1), seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup>/die somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, con inizio al termine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni 3 settimane. Per la somministrazione del cisplatino, i pazienti devono essere sottoposti ad una premedicazione con antiemetici e ad adeguata idratazione. La profilassi con G-CSF deve essere impiegata per ridurre il rischio di tossicità ematologiche (vedere anche Correzione della dose in corso di trattamento).

#### Cancro della testa e del collo

I pazienti devono essere sottoposti ad una premedicazione con antiemetici e ad adeguata idratazione (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere impiegata per ridurre il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti inclusi nel braccio di trattamento con docetaxel degli studi TAX 323 e TAX 324 sono stati sottoposti a profilassi antibiotica.

- Chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia (TAX 323).

Per la terapia d'induzione del carcinoma della testa e del collo a cellule squamose, localmente avanzato, non operabile (SCCHN), la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> tramite infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato in 1 ora, il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile in infusione continua al dosaggio di 750 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni. Il regime è somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono essere sottoposti a radioterapia.

- Chemioterapia d'induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324).

Per la terapia d'induzione nei pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose, localmente avanzato (SCCHN) (tecnicamente non operabile, con una bassa probabilità di trattamento chirurgico e allo scopo di una conservazione dell'organo) la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> tramite infusione endovenosa della durata di 1 ora il giorno 1, seguita da cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> in infusione della durata compresa tra 30 minuti e 3 ore, seguita da 5-fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione continua dal giorno 1

al giorno 4. Questo regime è somministrato ogni 3 settimane per 3 cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono essere sottoposti a chemioradioterapia.

Per la correzione dei dosaggi di cisplatino e 5-fluorouracile, vedere i relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

#### Correzione della dose in corso di trattamento

##### Generale

Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup>. Nei pazienti che hanno manifestato neutropenia febbrile, con una conta dei neutrofili  $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup> per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative o neuropatia periferica grave durante la terapia con docetaxel, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> e/o da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se il paziente continua ad accusare le reazioni descritte al dosaggio di 60 mg/m<sup>2</sup> il trattamento deve essere interrotto.

##### Terapia adiuvante del cancro della mammella

Una profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata per i pazienti che ricevono una terapia adiuvante con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) per il tumore della mammella. Nei pazienti che presentano neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica la dose di docetaxel deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup> in tutti i cicli successivi (vedere sezioni 4.4 e 4.8). Nei pazienti che manifestano una stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### Associazione con cisplatino

Nei soggetti che hanno ricevuto una dose iniziale di docetaxel pari a 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e il cui nadir della conta delle piastrine durante il precedente ciclo di terapia era  $< 25.000$  cellule/mm<sup>3</sup>, o nei soggetti che hanno manifestato neutropenia febbrile o gravi tossicità non-ematologiche, la dose di docetaxel dei cicli successivi deve essere ridotta a 65 mg/m<sup>2</sup>. Per la correzione dei dosaggi di cisplatino, vedere il relativo Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

##### Associazione con capecitabina

- Per la correzione dei dosaggi della capecitabina, vedere il relativo Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Nei pazienti che sviluppano per la prima volta una tossicità di Grado 2 che permane al momento del successivo trattamento con docetaxel/capecitabina, è necessario ritardare la terapia fino a risoluzione al Grado 0-1 per poi riprendere la somministrazione del 100% della dose originaria.
- Nei pazienti che sviluppano per la seconda volta una tossicità di Grado 2 o che sviluppano una tossicità di Grado 3 per la prima volta, in qualsiasi momento del ciclo di trattamento, è necessario ritardare la terapia fino a risoluzione al Grado 0-1 per poi riprendere la somministrazione di docetaxel 55 mg/m<sup>2</sup>.
- In caso di qualsiasi manifestazione successiva di tossicità, o di qualsiasi tossicità di Grado 4, interrompere la somministrazione di docetaxel.

Per la correzione della dose del trastuzumab, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

##### Associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

Qualora si manifesti un episodio di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica nonostante la somministrazione del G-CSF, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se successivamente compaiono altri episodi di neutropenia complicata, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. In caso di trombocitopenia di Grado 4, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. I pazienti non devono essere sottoposti a nuovi cicli di trattamento con docetaxel fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto un livello  $> 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine non abbiano raggiunto un livello  $> 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. Se queste tossicità persistono, interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Correzioni della dose raccomandate per le tossicità manifestatesi nei pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (5-FU):

<b>Tossicità</b>	<b>Aggiustamento della dose</b>
Diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti/mucositi di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti/mucositi di grado 4	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

Per le modifiche della dose del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

Nello studio registrativo SCCHN in pazienti che hanno manifestato neutropenia complicata (comprendente neutropenia prolungata, neutropenia febbrile, o infezione), è stato suggerito l'uso di G-CSF per fornire una copertura profilattica (es. giorni 6-15) in tutti i cicli successivi.

#### Popolazioni speciali:

##### Pazienti con compromissione epatica

Sulla base dei dati farmacocinetici sulla monoterapia con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, i pazienti con innalzamento dei valori delle transaminasi (ALT e/o AST) superiore a 1,5 volte il limite superiore del range di normalità (ULN) e della fosfatasi alcalina oltre 2,5 volte l'ULN, la dose raccomandata di docetaxel è pari a 75 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per quei pazienti con livelli di bilirubina sierica >ULN e/o ALT e AST >3,5 volte l'ULN associati a livelli di fosfatasi alcalina >6 volte l'ULN, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e il docetaxel non deve essere utilizzato se non in casi d'assoluta necessità.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico cardine ha escluso i soggetti con ALT e/o AST superiori a 1,5 l'ULN associati a livelli di fosfatasi alcalina superiori a 2,5 l'ULN e di bilirubina superiori a 1 volta l'ULN. Per questi pazienti non può essere raccomandata alcuna correzione della dose e il docetaxel non deve essere utilizzato se non in caso d'assoluta necessità. Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione epatica trattati con terapie d'associazione con docetaxel per le altre indicazioni.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel carcinoma nasofaringeo nei bambini di età da 1 mese a meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati sull'uso di docetaxel nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma prostatico, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escludendo il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato.

##### Persone anziane

Sulla base di un'analisi farmacocinetica della popolazione, non vi sono particolari indicazioni per l'uso negli anziani.

In associazione con capecitabina nei pazienti di 60 anni di età ed oltre, si raccomanda una riduzione della dose iniziale della capecitabina al 75% (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Docetaxel non deve essere utilizzato nei pazienti con una conta dei neutrofili al basale  $<1.500$  cellule/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel non deve essere utilizzato nei pazienti con grave compromissione epatica in quanto non vi sono dati al riguardo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Nelle terapie d'associazione con docetaxel si applicano altresì le controindicazioni dei medicinali associati.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il cancro della mammella e il cancro del polmone non a piccole cellule, la premedicazione a base di un corticosteroide orale quale il desametasone 16 mg/die (ad es. 8 mg BID) per 3 giorni con inizio 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel, se non controindicata, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni d'ipersensibilità. Per il cancro della prostata, il regime di premedicazione consiste nella somministrazione di desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

#### Ematologia

La neutropenia è la reazione avversa più frequente del docetaxel. I nadir dei neutrofili si sono manifestati ad una mediana di 7 giorni, ma questo intervallo può essere più breve nei pazienti pesantemente pre-trattati. Deve essere effettuato un frequente monitoraggio delle conte ematiche totali su tutti i pazienti in trattamento con docetaxel. I pazienti devono essere ri-trattati con docetaxel quando le conte dei neutrofili raggiungono un valore  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.2).

In caso di grave neutropenia ( $<500$  cellule/mm<sup>3</sup> per 7 giorni o più) durante un ciclo di terapia con docetaxel, si raccomanda una riduzione della dose dei cicli successivi o l'utilizzo di adeguate misure sintomatiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e le infezioni neutropeniche si sono manifestate a tassi inferiori quando i soggetti sono stati sottoposti a terapia profilattica con G-CSF. I pazienti trattati con TCF devono assumere il G-CSF a scopo profilattico per ridurre il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti sottoposti a terapia TCF devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (regime TAC), neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF. La profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con TAC per il tumore della mammella per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TAC devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere osservati attentamente per la comparsa di reazioni di ipersensibilità soprattutto durante la prima e la seconda infusione. Le reazioni di ipersensibilità possono comparire entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione del docetaxel, pertanto è necessario predisporre la disponibilità di strutture per il trattamento dell'ipotensione e del broncospasmo. In caso di reazioni di ipersensibilità, sintomi minori quali vampate o reazioni cutanee localizzate non si richiede l'interruzione della terapia. Tuttavia le reazioni gravi quali grave ipotensione, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati necessitano dell'interruzione immediata del trattamento con docetaxel e un intervento terapeutico adeguato. I pazienti che hanno sviluppato gravi reazioni d'ipersensibilità non devono essere sottoposti nuovamente a terapia con docetaxel.

Pazienti che in passato hanno avuto reazioni di ipersensibilità al paclitaxel possono correre il rischio di aumentare reazione di ipersensibilità al docetaxel, compresa una reazione di ipersensibilità più grave. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente all'inizio della terapia con docetaxel.

#### Reazioni cutanee

È stata osservata la comparsa di eritema cutaneo localizzato delle estremità (palmo della mano e pianta del piede) con edema seguito da desquamazione. Sono stati inoltre segnalati sintomi gravi come eruzioni con susseguente desquamazione che hanno causato l'interruzione o sospensione del trattamento con docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

#### Ritenzione di liquidi

I pazienti con forme gravi di ritenzione di liquidi quali versamento pleurico, pericardico e ascite devono essere attentamente monitorati.

#### Patologie respiratorie

Sono stati riportati casi di Sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria e possono essere associati ad esito fatale. Sono stati riportati casi di polmonite atipica in pazienti sottoposti anche a radioterapia. Se appaiono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere tempestivamente esaminati, strettamente monitorati, e trattati adeguatamente. È raccomandata la sospensione della terapia con docetaxel fino a quando non è disponibile una diagnosi. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico. Il beneficio relativo alla ripresa della terapia con docetaxel deve essere attentamente valutato.

#### Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti trattati con monoterapia a base di docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> che evidenziano livelli di transaminasi sieriche (ALT e/o ST) superiori a 1,5 volte l'ULN in concomitanza con livelli sierici della fosfatasi alcalina superiori a 2,5 volte l'ULN, vi è un incremento del rischio di reazioni avverse gravi come morte tossica che comprende sepsi ed emorragia gastrointestinale con possibile esito fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatite e astenia. Pertanto in questi pazienti in cui si osservano elevati valori dei test di funzionalità epatica (LFT) si raccomanda la somministrazione di una dose di docetaxel pari a 75 mg/m<sup>2</sup>, nonché il controllo della funzionalità epatica al basale e prima di ciascun ciclo di terapia (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con livelli di bilirubina sierica superiori all'ULN e/o di ALT e AST superiori a 3,5 volte l'ULN associati a livelli di fosfatasi alcalina superiori a 6 volte l'ULN, non può essere raccomandata alcuna correzione della dose e il docetaxel non deve essere utilizzato se non in casi d'assoluta necessità. In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico cardine ha escluso i soggetti con ALT e/o AST superiori a 1,5 l'ULN associati a livelli di fosfatasi alcalina superiori a 2,5 l'ULN e di bilirubina superiori a 1 volta l'ULN. Per questi pazienti non può essere raccomandata alcuna correzione della dose e il docetaxel non deve essere utilizzato se non in caso di assoluta necessità. Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione epatica trattati con terapie d'associazione con docetaxel per le altre indicazioni.

#### Pazienti con danno renale

Non sono disponibili dati su pazienti con funzione renale gravemente compromessa trattati con docetaxel.

#### Sistema nervoso

Lo sviluppo di grave neurotossicità periferica richiede una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Tossicità cardiaca

Nei pazienti in trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab è stata segnalata la comparsa di insufficienza cardiaca specialmente in seguito a chemioterapia contenente un'antraciclina (doxorubicina o epirubicina). L'insufficienza può essere da moderata a grave e si è associata a decesso (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti candidati al trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab devono essere sottoposti all'ingresso ad una valutazione delle condizioni cardiache. La funzione cardiaca deve poi essere

ulteriormente monitorata nel corso della terapia (ad es. ogni 3 mesi) in modo da poter individuare i soggetti suscettibili di uno sviluppo di disfunzioni cardiache. Per ulteriori dettagli vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab.

In pazienti trattati con docetaxel in regimi di combinazione che includevano doxorubicina, 5-fluorouracile e/o ciclofosfamide è stata riportata aritmia ventricolare inclusa tachicardia ventricolare (a volte fatale) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda una valutazione cardiaca al basale.

#### Patologie dell'occhio

È stato segnalato edema maculare cistoide (CMO) in pazienti trattati con docetaxel. I pazienti con compromissione della vista devono essere sottoposti ad una valutazione oftalmica immediata e completa. In caso venga diagnosticato CMO, il trattamento con docetaxel deve essere interrotto e si deve iniziare un trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.8).

#### Altro

Durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo l'interruzione del trattamento è necessario che sia i pazienti di sesso maschile sia le pazienti di sesso femminile adottino adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

L'uso concomitante di docetaxel con forti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Precauzioni aggiuntive per l'utilizzo nel trattamento adiuvante del cancro della mammella

##### Neutropenia complicata

Nei soggetti che manifestano neutropenia complicata (neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) deve essere considerata la possibilità della somministrazione di G-CSF o di una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

##### Reazioni gastrointestinali

Sintomi quali gonfiore e dolore addominale precoce, febbre, diarrea, con o senza neutropenia, possono rappresentare le manifestazioni iniziali di una grave tossicità gastrointestinale e devono essere valutati e trattati prontamente.

##### Insufficienza cardiaca congestizia (CHF)

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi d'insufficienza cardiaca congestizia durante la terapia e durante il periodo di follow-up.

Nelle pazienti trattate con il regime TAC per tumore della mammella linfonodo positivo, è stato dimostrato che il rischio di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) è più elevato nel primo anno dopo la terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

##### Leucemia

Il rischio di una mielodisplasia ritardata o leucemia mieloide nelle pazienti trattate con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) richiede un follow-up ematologico.

##### Pazienti con 4+ linfonodi

Dato che il beneficio osservato nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato statisticamente significativo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza globale (OS), il positivo rapporto beneficio/rischio della terapia con TAC in pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale (vedere paragrafo 5.1).

##### Persone anziane

Vi sono dati disponibili limitati sui pazienti d'età >70 anni sull'uso di docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide.

Dei 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane nell'ambito di uno studio sul cancro della prostata, 209 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 68 avevano un'età superiore a 75 anni. Nei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, l'incidenza di alterazioni ungueali correlate si è manifestata con un tasso  $\geq 10\%$  maggiore nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni rispetto ai soggetti più giovani. L'incidenza di edema periferico, anoressia, diarrea e febbre correlate al trattamento risultava  $\geq 10\%$  maggiore nei pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni rispetto ai soggetti d'età inferiore a 65 anni.

Dei 300 pazienti (221 della fase III e 79 della fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile in uno studio sul carcinoma gastrico, 74 avevano 65 anni o oltre e 4 avevano 75 anni o oltre. L'incidenza di eventi avversi gravi si è rivelata più alta nelle persone anziane rispetto a quelle più giovani. Incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite, infezione neutropenica si sono manifestate con un tasso  $\geq 10\%$  maggiore nei pazienti di 65 anni e oltre rispetto ai pazienti più giovani. Le persone anziane trattate con TCF devono essere attentamente monitorati.

#### Eccipienti

##### Flaconcino da 2 ml:

Il medicinale contiene 34 vol % di etanolo (alcool), vale a dire fino a 551.8 mg per 20 mg, equivalenti a 13.8 ml di birra, 45,7 ml di vino per 20 mg.

##### Flaconcino da 8 ml:

Il medicinale contiene 34 vol % di etanolo (alcool), vale a dire 2207.2 mg per 80 mg, equivalenti a 55.2 ml di birra, 23 ml di vino per 80 mg.

##### Flaconcino da 16 ml:

Il medicinale contiene 34 vol % di etanolo (alcool), vale a dire 414.4 mg per 160 mg equivalenti a 110.4 ml di birra, 46 ml di vino per 160 mg.

La somministrazione comporta pertanto un pericolo per i soggetti affetti da alcolismo.

Da prendere in considerazione per donne in gravidanza o che allattano, bambini e gruppi di pazienti ad alto rischio come pazienti con compromissione epatica, o epilessia.

Il quantitativo di alcool presente nel medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

La quantità di alcool presente in questo medicinale può compromettere la capacità del paziente di guidare o di usare macchinari.

Devono essere fatte considerazioni sui possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* hanno mostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione concomitante dei composti che inducono, inibiscono o sono metabolizzati dal (e pertanto possono inibire l'enzima in maniera competitiva) citocromo P450-3A come ad es. ciclosporina, ketoconazolo ed eritromicina. Pertanto si deve esercitare cautela nel trattamento concomitante dei pazienti con questi medicinali, in quanto esiste un potenziale di significative interazioni.

In caso di associazione con inibitori del CYP3A4, l'insorgenza di reazioni avverse a docetaxel può aumentare, come conseguenza di un ridotto metabolismo. Se l'uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) non può essere evitato, è necessario uno stretto controllo clinico ed un aggiustamento della dose di docetaxel può essere appropriato durante il trattamento con un forte inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di farmacocinetica con 7 pazienti, la co-somministrazione di docetaxel con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha portato alla diminuzione del 49% della clearance del docetaxel.

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La farmacocinetica di docetaxel in presenza di prednisone è stata studiata nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Docetaxel è metabolizzato da CYP3A4 ed il prednisone causa induzione del CYP3A4. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

Il docetaxel ha un alto legame proteico (>95%). Sebbene la possibile interazione *in vivo* di docetaxel con medicinali somministrati contemporaneamente non è stata formalmente indagata, le interazioni *in vitro* con agenti caratterizzati da uno stretto legame proteico quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilato, sulfametoxazolo e sodio valproato, non hanno evidenziato effetti sul legame del docetaxel. Inoltre il desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non ha influenzato il legame della digitossina.

La farmacocinetica del docetaxel, della doxorubicina e della ciclofosfamide non sono risultate condizionate dalla loro co-somministrazione. Dati limitati da un singolo studio non controllato hanno suggerito un'interazione tra docetaxel e carboplatino. In associazione con il docetaxel la clearance del carboplatino è data di circa il 50% superiore ai valori riportati in precedenza per la monoterapia con carboplatino.

Il quantitativo di alcool presente nel medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato.

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare una gravidanza e di avvisare immediatamente il loro medico nel caso in cui ciò avvenga.

##### Allattamento

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se venga escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

##### Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato un efficace metodo contraccettivo.

##### Fertilità

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

Il quantitativo di alcool presente nel medicinale può compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

## Sintesi del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

Le reazioni avverse che si ritiene possano avere una relazione possibile o probabile con la somministrazione di docetaxel si sono manifestate in:

- 1.312 e 121 pazienti che hanno ricevuto rispettivamente 100 mg/m<sup>2</sup> e 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel in monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti trattati con il docetaxel in associazione con il prednisone o prednisolone (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) trattati con il docetaxel in associazione con la doxorubicina e ciclofosfamide (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 pazienti nella parte della fase III e 79 pazienti nella parte della fase II dello studio) trattati con il docetaxel in associazione con il cisplatino e 5-fluorouracile (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con cancro della testa e del collo trattati con il docetaxel in associazione con il cisplatino e 5-fluorouracile (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).

Queste reazioni sono state descritte utilizzando i criteri NCI del *Common Toxicity Criteria* (grado 3 = G3, grado 3-4 = G3/4, grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse più comunemente riportate per la terapia con il solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa, il giorno medio al nadir era il giorno 7, durata mediana della neutropenia grave ( $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup>) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatite, diarrea e astenia. La gravità degli eventi avversi indotti dal docetaxel può aumentare quando il docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

Nell'associazione con il trastuzumab, sono riportati gli eventi avversi (di tutti i gradi) in  $\geq 10\%$  dei pazienti. Si è evidenziato un aumento degli eventi avversi gravi (40% rispetto al 31%) e degli eventi avversi di grado 4 (34% rispetto a 23%) nel braccio dell'associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

Per l'associazione con la capecitabina, sono descritti gli effetti indesiderati legati al trattamento più frequenti ( $\geq 5\%$ ), rilevati nell'ambito di uno studio di fase III su pazienti con cancro della mammella che non hanno risposto alla terapia con un'antraciclina (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina).

Nella terapia con il docetaxel si osservano frequentemente le seguenti reazioni avverse:

### Disturbi del sistema immunitario

Reazioni da ipersensibilizzazione si sono manifestate di solito entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state generalmente di grado da lieve a moderato. I sintomi più frequentemente riportati sono stati vampate di calore, rash con o senza prurito, oppressione toracica, dorsalgia, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo o rash/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

### Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di grave neurotossicità periferica richiede una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). I segni neurosensoriali da lievi a moderati sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore incluso bruciore. Gli eventi neuromotori sono caratterizzati principalmente da debolezza.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate reazioni cutanee reversibili, generalmente considerate da lievi a moderate. Le reazioni erano caratterizzate da manifestazioni cutanee tra cui eruzioni localizzate principalmente a livello dei piedi e delle mani (inclusa una grave sindrome mani e piedi), ma anche delle braccia, viso o torace frequentemente associate a prurito. Le eruzioni sono comparse generalmente entro una settimana dall'infusione di docetaxel. Con minor frequenza, sono stati inoltre descritti sintomi gravi come eruzioni seguite da desquamazione che raramente hanno richiesto l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Le gravi alterazioni ungueali sono caratterizzate da ipo- e iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi.

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito d'infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravasamento e rigonfiamento della vena. La ritenzione di liquidi comprende eventi quali edema periferico e, meno frequentemente, versamento pleurico, versamento pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico solitamente inizia alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa in incidenza e gravità (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7% comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7%)	Infezioni associate a G4 neutropenia (G3/4: 4,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 5,3%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Patologie Cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragie	
Patologie respiratorie,	Dispnea (grave: 2,7%)		

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

toraciche e mediastiniche			
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Nausea (G3/4: 4%); Vomito (G3/4: 3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave: 0,4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (<5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (<4%); Aumento di AST G3/4 (<3%); Aumento di ALT G3/4 (<2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: episodi di sanguinamento associati a trombocitopenia di grado 3/4.

Patologie del sistema nervoso

Sono disponibili dati di reversibilità nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità in seguito alla monoterapia con 100 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel. Gli eventi sono stati spontaneamente reversibili entro 3 mesi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: un caso d'alopecia non reversibile al termine dello studio. Il 73% delle reazioni cutanee è stato reversibile entro 21 giorni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa mediana all'interruzione del trattamento è stata superiore a 1.000 mg/m<sup>2</sup> e il tempo mediano alla reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 16,4 settimane (range: 0-42 settimane). La comparsa di una ritenzione moderata e grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) nei pazienti sottoposti a premedicazione rispetto a quelli non sottoposti a premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), sebbene in alcuni soggetti si sia manifestata durante i primi cicli di terapia.

Tabella delle reazioni avverse nel tumore del polmone non a piccole cellule per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave: 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (<2%);

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con doxorubicina

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 7,8%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; Aritmia (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 1,2%); Dolore.	Reazione al sito d'infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (<2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (<2,5%)	Aumento di AST G3/4 (<1%); Aumento di ALT G3/4 (<1%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore del polmone non a piccole cellule per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 3,7%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione (G3/4: )	

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

		0,7%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 9,6%); Vomito (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave: 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave:0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazioni al sito di infusione; Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (2,1%); Aumento di ALT G3/4 (1,3%)	Aumento di AST G3/4 (0,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in associazione con trastuzumab

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 32%); Neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; cefalea; disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena	

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, edema periferico, ipertensione, affaticamento, infiammazione delle mucose, dolore, sindrome para influenzale, dolore al torace, brividi.	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in associazione a trastuzumab

#### Patologie cardiache

Nel 2,2% dei pazienti trattati con docetaxel e trastuzumab si è evidenziata un'insufficienza cardiaca sintomatica, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con il solo docetaxel. Nel braccio dell'associazione di docetaxel e trastuzumab, il 64% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia adiuvante con un'antraciclina, rispetto al 55% dei soggetti nel braccio della monoterapia con docetaxel.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: La tossicità ematologica è incrementata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel, rispetto alla monoterapia con docetaxel (32% di neutropenia di G3/4 rispetto al 22%, secondo i criteri NCI-CTC). È da notare che questo è probabilmente una sottostima dei valori in quanto sulla base delle conte ematiche al nadir è noto che il docetaxel in monoterapia ad un dosaggio di 100 mg/m<sup>2</sup> provoca neutropenia nel 97% dei pazienti (di grado 4 in una percentuale pari al 76%). L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica è anch'essa aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% rispetto al 17% dei pazienti trattati con il solo docetaxel).

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con capecitabina

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi orale (G3/4: <1%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: <1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; Secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Rash eritematoso (G3/4: <1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema	Mialgia (G3/4: 2%);	Dolore alle estremità corporee

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia (G3/4: 1%)	(G3/4: <1%); Dolore alla schiena (G3/4: 1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede somministrazione	Astenia (G3/4: 3%); Piressia (G3/4: 1%); Fatica/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore
Esami diagnostici		Diminuzione di peso; G3/4 Aumento di bilirubina ematica (9%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della prostata per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con prednisone o prednisolone

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non grave)	Rash esfoliativo (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina e ciclofosfamida nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) – dati cumulativi

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 2,4%); Infezione neutropenica (G3/4: 2,6%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febbrile (G3/4: NA)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1,5%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)	Sincope (G3/4: 0%); Neurotossicità (G3/4: 0%); Sonnolenza (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite (G3/4: <0,1%)	Aumento della lacrimazione (G3/4: <0,1%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,2%)	
Patologie vascolari	Vampate (G3/4: 0,5%)	Ipotensione (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfoedema (G3/4: 0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse (G3/4: 0%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5,0%); Stomatite (G3/4: 6,0%); Vomito (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Stipsi (G3/4: 0,5%)	Dolore addominale (G3/4: 0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (persistente <3%); Alterazioni cutanee (G3/4: 0,6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,4%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4: NA)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Astenia (G3/4: 11%); Febbre (G3/4: 1,2%); edema periferico (G3/4: NA)		

somministrazione	0,4%)		
Esami diagnostici		Aumento ponderale (G3/4: 0%); Calo ponderale (G3/4: 0,2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide in pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo-negativo (GEICAM 9805)

#### Patologie del sistema nervoso

Nello studio TAX 316 si è riscontrata neuropatia sensoriale periferica che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up in 84 pazienti (11,3%) nel braccio TAC e in 15 pazienti (2%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni), si è osservato che la neuropatia sensoriale periferica era ancora in corso in 10 pazienti (1,3%) nel braccio TAC, e in 2 pazienti (0,3%) nel braccio FAC.

Nello studio GEICAM 9805 la neuropatia sensoriale periferica che è iniziata durante il periodo di trattamento è perdurata durante il periodo di follow-up in 10 pazienti (1,9%) nel braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), si è osservato che la neuropatia sensoriale periferica era ancora in corso in 3 pazienti (0,6%) nel braccio TAC, e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

#### Patologie cardiache

Nello studio TAX316, 26 pazienti (3,5%) nel gruppo TAC e 17 pazienti (2,3%) nel gruppo FAC hanno manifestato insufficienza cardiaca congestizia. Tutte le pazienti, tranne una, in ciascun gruppo di trattamento hanno avuto diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) più di 30 giorni dopo il periodo di trattamento. Due pazienti nel gruppo TAC e 4 pazienti nel gruppo FAC sono decedute per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) nel braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) nel braccio FAC, hanno sviluppato insufficienza cardiaca congestizia durante il periodo di follow-up. Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), nessun paziente mostrava CHF nel braccio TAC; una paziente nel braccio TAC era deceduta per cardiomiopatia dilatativa, e si è osservato che CHF era ancora in corso in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nello studio TAX316, in 687 di 744 pazienti nel gruppo TAC (92,3%) e 645 di 736 pazienti nel gruppo FAC (87,6%) alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni), 29 pazienti nel gruppo TAC (3,9%) e 16 pazienti nel gruppo FAC (2,2%) presentavano ancora alopecia.

Nello studio GEICAM 9805, è stata osservata alopecia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata nel periodo di follow-up in corso in 49 pazienti (9,2%) nel braccio TAC e 35 pazienti (6,7%) nel braccio FAC. In uno studio avviato è stata osservata la comparsa o il peggioramento di alopecia correlata al medicinale, durante il periodo di follow-up in 42 pazienti (7,9%) nel braccio TAC e 30 pazienti (5,8%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), si è osservato che l'alopecia era ancora presente in 3 pazienti (0,6%) nel braccio TAC, e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Nello studio TAX 316 si è osservato che l'amenorrea che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia è stata riportata in 202 delle 744 pazienti TAC (27,2%) e in 125 delle 736 pazienti FAC (17,0%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che l'amenorrea era ancora presente in 121 delle 744 pazienti TAC (16,3%) e in 86 delle pazienti FAC (11,7%).

Nello studio GEICAM 9805, si è osservato che l'amenorrea che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up era ancora presente in 18 pazienti (3,4%) nel

braccio TAC e in 5 pazienti (1,0%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), si è osservato che l'amenorrea era ancora presente in 7 pazienti (1,3%) nel braccio TAC, e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Nello studio TAX 316, si è osservato edema periferico che è iniziato durante il periodo di trattamento ed è perdurato durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia in 119 delle 744 pazienti TAC (16,0%) e in 23 delle 736 pazienti FAC (3,1%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni), l'edema periferico era in corso in 19 pazienti TAC (2,6%) e in 4 pazienti FAC (0,5%).

Nello studio TAX 316 il linfedema che è iniziato durante il periodo di trattamento ed è perdurato durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia è stato riportato in 11 delle 744 pazienti TAC (1,5%) e in 1 delle 736 pazienti FAC (0,1%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che il linfedema era ancora in corso in 6 pazienti TAC (0,8%) e in 1 paziente FAC (0,1%).

Nello studio TAX 316 l'astenia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia è stata riportata in 236 delle 744 pazienti TAC (31,7%) e in 180 delle 736 pazienti FAC (24,5%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che l'astenia era in corso in 29 pazienti TAC (3,9%) e in 16 pazienti FAC (2,2%).

Nello studio GEICAM 9805 è stato riscontrato che l'edema periferico iniziato durante il periodo di trattamento è perdurato durante il periodo di follow-up in 4 pazienti (0,8%) nel braccio TAC e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) nessuna paziente (0%) nel braccio TAC aveva edema periferico e si è osservato che l'edema periferico era in corso in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

Il linfedema che è iniziato durante il periodo di trattamento è perdurato durante il periodo di follow-up in 5 pazienti (0,9%) nel braccio TAC e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up, si è osservato che il linfedema era in corso in 4 pazienti (0,8%) nel braccio TAC e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

L'astenia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up era ancora presente in 12 pazienti (2,3%) nel braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up, si è osservato che l'astenia era ancora presente in 2 pazienti (0,4%) nel braccio TAC e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC.

#### Leucemia acuta / Sindrome mielodisplastica.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio TAX316, è stata riportata leucemia acuta in 34 delle 744 pazienti nel gruppo TAC (0,4%) e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%). Una paziente TAC (0,1%) e 1 paziente FAC (0,1%) sono decedute per LMA (leucemia mieloide acuta) durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni). La sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti del gruppo TAC (0,3%) e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%).

Nello studio GEICAM 9805, dopo 10 anni di follow-up, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti del braccio TAC. Nessun caso è stato riportato nei pazienti del braccio FAC. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

#### Complicanze neutropeniche

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 sono risultate ridotte nei pazienti che hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF dopo che questa è diventata obbligatoria nel braccio di trattamento TAC – studio GEICAM.

#### Complicanze neutropeniche nei pazienti che hanno ricevuto TAC con o senza profilassi primaria con G-CSF (GEICAM 9805)

	<b>Senza profilassi primaria con G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>Con profilassi primaria con G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febbrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infezione neutropenica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infezione neutropenica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabella delle reazioni avverse nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni neutropeniche; Infezioni (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 1,7%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 8,7%)	Capogiri (G3/4: 2,3%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 1,0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4: 19,7%); Nausea (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomito (G3/4: 14,3%)	Stipsi (G3/4: 1,0%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1,0%); Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash con prurito (G3/4: 0,7%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,7%); Esfoliazione cutanea (G3/4: 0%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 19,0%); Febbre (G3/4: 2,3%); Ritenzione di liquidi (grave/pericolo di vita: 1%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e 5 – fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 17,2 e nel 13,5% dei pazienti a prescindere dalla somministrazione del G-CSF. Il G-CSF è stato utilizzato come profilassi

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

secondaria nel 19,3% dei soggetti (10,7% dei cicli). La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 12,1% e nel 3,4% dei soggetti che hanno assunto il G-CSF a scopo profilattico e nel 15,6% e nel 12,9% dei pazienti non sottoposti a terapia profilattica con G-CSF (vedere paragrafo 4.2).

Tabella delle reazioni avverse nei tumori della testa e del collo per Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

- Chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%);	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione Congiuntiviti	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi Esofagiti/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; Emorragia gastrointestinale (G3/4: 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash pruriginoso; Pelle secca; Esfoliazione della pelle (G3/4: 0,6%)	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione di liquidi; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia d'induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse molto comuni</b>	<b>Reazioni avverse comuni</b>	<b>Reazioni avverse non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	Infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 1,2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia Febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%)	Capogiri (G3/4: 2,0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntiviti
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Compromissione dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatiti (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagiti/disfagia/odino fagia (G3/4: 12,0%); Stipsi (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1,2%); Emorragia gastrointestinale (G3/4: 0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Esantema pruriginoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

### Esperienza post-marketing

#### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sono stati riportati casi di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica quando il docetaxel è utilizzato in associazione con altri agenti chemioterapici e/o radioterapici.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi di soppressione midollare e altre reazioni avverse di tipo ematologico. Coagulazione intravascolare disseminata (CID) spesso in associazione con sepsi o insufficienza multiorgano.

#### Disturbi del sistema immunitario

Sono stati segnalati alcuni casi di shock anafilattico, alcuni fatali.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota) con docetaxel in pazienti che hanno avuto in passato reazioni di ipersensibilità con paclitaxel.

#### Patologie del sistema nervoso

Con la somministrazione di docetaxel sono stati osservati rari casi di convulsioni o perdita di coscienza transitoria. Tali reazioni compaiono talvolta durante l'infusione del medicinale.

#### Patologie dell'occhio

Si sono manifestati casi molto rari di disturbi transitori della vista (visione di lampi, luci lampeggianti, scotoma) tipicamente durante l'infusione del farmaco e in associazione con reazioni d'ipersensibilità. Queste sono risultate reversibili con l'interruzione della infusione. Sono stati segnalati raramente casi di lacrimazione con o senza congiuntivite, come casi di ostruzione del dotto lacrimale come conseguenza di lacrimazione eccessiva. In pazienti trattati con docetaxel sono stati segnalati casi di edema cistoide maculare (CMO).

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Sono stati segnalati rari casi di ototossicità, compromissione dell'udito e/o perdita dell'udito.

#### Patologie cardiache

Sono stati riportati rari casi di infarto miocardico.

In pazienti trattati con docetaxel in regimi di combinazione che includevano doxorubicina, 5-fluorouracile e/o ciclofosfamide è stata riportata aritmia ventricolare inclusa tachicardia ventricolare (frequenza non nota), a volte fatale.

#### Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati riportati sindrome da distress respiratorio acuto e casi di polmonite interstiziale/polmoniti, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria talvolta fatali. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate da radiazioni in pazienti sottoposti anche a radioterapia.

#### Patologie gastrointestinali

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati riportati rari casi di disidratazione in conseguenza di eventi gastrointestinali, perforazione gastrointestinale, colite ischemica, colite ed enterocolite neutropenica. Sono stati riportati rari casi di occlusione ileale e intestinale.

#### Patologie epatobiliari

Sono stati riportati casi molto rari di epatite, talvolta fatali prevalentemente nei pazienti con patologie epatiche pre-esistenti.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati con docetaxel casi molto rari di lupus eritematoso cutaneo ed eruzioni bollose quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. In alcuni casi altri fattori concomitanti potrebbero aver contribuito allo sviluppo di tali effetti. Durante il trattamento con docetaxel, sono state segnalate alterazioni di tipo simil-sclerodermia solitamente precedute da linfedema periferico. Sono stati riportati casi di alopecia persistente (frequenza non nota).

#### Patologie renali e urinarie

Sono stati riportati casi di insufficienza renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta, quali prodotti medicinali nefrotossici e disturbi gastrointestinali.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raramente sono stati riportati fenomeni di "recall" da radiazione.

Reazioni di «recall» al sito di iniezione (recidiva di reazione cutanea nel sito di un precedente stravasato dopo la somministrazione di docetaxel in un sito differente) sono state osservate nel sito di uno stravasato precedente (frequenza non nota).

La ritenzione di liquidi non era accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati casi di disidratazione e edema polmonare.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Sono stati riportati casi di squilibrio elettrolitico. Sono stati riportati casi di iponatriemia, per lo più associata a disidratazione, vomito e polmonite. Sono state osservate ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia, solitamente in associazione con disturbi gastrointestinali e in particolare con diarrea.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

I casi segnalati di sovradosaggio da docetaxel sono molto pochi. Non è disponibile alcun antidoto noto per il sovradosaggio di docetaxel. Nell'eventualità di un sovradosaggio, pertanto, il paziente deve essere trattato presso un'unità specializzata e tenuto sotto stretto monitoraggio delle funzioni vitali. Il sovradosaggio può prevedibilmente indurre un'esacerbazione degli eventi avversi. Le principali complicanze attese consistono in soppressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite. Dopo l'assunzione di una dose eccessiva del farmaco, i pazienti devono intraprendere quanto prima una terapia con G-SCF. Dove necessario, devono essere attuati altri interventi di carattere sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici e agenti immunomodulanti, agenti antineoplastici, piante alcaloidi e altri prodotti naturali, Taxani, codice ATC: L01CD02

#### Meccanismo d'azione

Il docetaxel è un agente antineoplastico che agisce promuovendo l'assemblaggio della tubulina in microtubuli stabili e inibisce il loro disassemblaggio che conduce ad un marcato decremento della tubulina libera. Il legame del docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel ha dimostrato *in vitro* di scomporre nelle cellule la rete dei microtubuli che è essenziale per le funzioni cellulari della mitosi e dell'interfase.

#### Effetti farmacodinamici

Si è rilevato che il docetaxel *in vitro* è citotossico su varie linee cellulari tumorali umane e murine e sulle cellule tumorali umane appena escisse nei saggi clonogenici. Il docetaxel raggiunge alte concentrazioni intracellulari con un lungo tempo di residenza cellulare.

Il docetaxel ha inoltre dimostrato di agire su alcune, ma non tutte, le linee cellulari caratterizzate dalla sovraespressione della glicoproteina-p che è codificata dal gene di multiresistenza.

*In vivo* il docetaxel dimostra un'azione indipendente e ha un ampio spettro di attività antitumorale sperimentale su tumori umani innestati e tumori murini allo stadio avanzato.

#### Efficacia e sicurezza cliniche

##### Cancro della mammella

*DOCETAXEL in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: terapia adiuvante*

##### Pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo operabile (TAX 316)

I dati derivati da uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'impiego del docetaxel come terapia adiuvante nelle pazienti con cancro della mammella linfonodo-positivo, operabile e un KPS  $\geq 80\%$ , d'età compresa tra 18 e 70 anni. Dopo la stratificazione secondo il numero di linfonodi positivi (1-3, 4+), 1491 pazienti sono state randomizzate alla terapia con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato 1 ora dopo la doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (braccio TAC) oppure doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (braccio FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Il docetaxel è stato somministrato tramite infusione della durata di 1 ora, tutti gli altri medicinali sono stati somministrati sotto forma di bolo endovena il giorno 1. Il G-CSF è stato somministrato come profilassi secondaria alle pazienti con neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del braccio TAC hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per via orale o un medicinale equivalente, due volte/die per 10 giorni a partire dal giorno 5 di ciascun ciclo. In entrambi i bracci, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le pazienti con positività dei recettori estrogenici e/o progestinici hanno intrapreso una terapia con tamoxifene 20 mg/die fino a 5 anni. La radioterapia adiuvante è stata prescritta secondo quanto stabilito nelle linee guida applicate a livello locale delle istituzioni partecipanti ed è stata effettuata nel 69% delle pazienti sottoposte a terapia TAC e nel 72% di quelle sottoposte a terapia FAC. Sono state condotte due analisi ad interim ed una analisi finale. La prima analisi ad interim è stata pianificata 3 anni dopo l'arruolamento della metà delle pazienti. La seconda analisi ad interim è stata effettuata dopo aver registrato in totale 400 eventi DFS, ad un follow-up mediano di 55 mesi.

L'analisi finale è stata condotta quando tutte le pazienti hanno raggiunto la visita di follow-up al decimo anno (tranne in caso di evento DFS o perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'obiettivo primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'obiettivo secondario di efficacia.

L'analisi finale è stata condotta con un follow-up mediano effettivo di 96 mesi. È stata dimostrata una sopravvivenza libera da malattia significativamente aumentata nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 10 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (39% vs 45% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio assoluto del 6% (p = 0,0043). La sopravvivenza globale a 10 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (76% vs 69% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio di morte assoluto del 7% (p = 0,002). Dato che il beneficio osservato nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato statisticamente significativo per DFS e OS,

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

il positivo rapporto beneficio/rischio per il trattamento con TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale.

Globalmente, i risultati dello studio dimostrano un rapporto beneficio/rischio positivo per TAC rispetto a FAC.

I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti a priori sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
<b>N. di linfonodi Positivi</b>							
Globali							
1-3	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
Più di 4	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

\*hazard ratio inferiore ad 1 indica che TAC è associato ad una sopravvivenza libera da malattia e ad una sopravvivenza globale superiori rispetto a FAC

#### Pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia (GEICAM 9805)

I dati di uno studio multicentrico, in aperto e randomizzato supportano l'utilizzo di docetaxel per la terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo negativo operabile candidate alla chemioterapia. 1060 pazienti sono state randomizzate a ricevere o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato un'ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pazienti nel braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pazienti nel braccio FAC), come terapia adiuvante nel tumore della mammella linfonodo negativo operabile a elevato rischio di recidiva secondo i criteri 1998 St. Gallen (dimensione tumorale >2 cm e/o ER e PR negativo e/o elevato grado istologico/nucleare (grado 2-3) e/o età <35 anni). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel è stato somministrato come infusione di un'ora, tutti gli altri medicinali sono stati somministrati per via endovenosa il giorno 1 ogni tre settimane. La profilassi primaria con G-CSF è stata resa obbligatoria nel braccio TAC dopo la randomizzazione di 230 pazienti. L'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto una profilassi primaria con G-CSF (vedere il paragrafo 4.8). In entrambi i gruppi di trattamento dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le pazienti con tumori ER+ e/o PgR+ hanno ricevuto tamoxifene 20 mg una volta al giorno per un periodo fino a 5 anni. La terapia radiante adiuvante è stata somministrata come previsto dalle linee guida in vigore nei centri partecipanti ed è stata somministrata al 57,3% delle pazienti che avevano ricevuto il trattamento TAC e al 51,2% delle pazienti che avevano ricevuto il trattamento FAC.

Sono state effettuate un'analisi primaria e un'analisi aggiornata. L'analisi primaria è stata fatta quando tutti i pazienti avevano un follow-up superiore a 5 anni (tempo mediano di follow-up di 77 mesi). L'analisi aggiornata è stata eseguita quando tutti i pazienti avevano raggiunto il 10-anno (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) (a meno che non avessero un evento DFS o sono stati persi al follow-up in precedenza). Sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'endpoint primario di efficacia e sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint secondario di efficacia.

Al tempo mediano di follow-up di 77 mesi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia per il braccio TAC rispetto al braccio FAC. Le pazienti trattate con TAC hanno avuto una riduzione del 32% del rischio di ricaduta rispetto a quelle trattate con FAC (hazard ratio = 0,68, IC 95% (0,49-0,93), p = 0,01). Al follow-up di un tempo mediano di 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

con TAC hanno avuto una riduzione del 16,5% del rischio di recidiva rispetto a quelli trattati con FAC (hazard ratio = 0,84, IC 95% (0,65-1,08), p = 0,1646). Dati DFS non erano statisticamente significative, ma erano ancora associati a un trend positivo a favore del TAC.

Al tempo mediano di follow-up di 77 mesi, anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata più lunga nel braccio TAC, con una riduzione del 24% del rischio di morte per le pazienti trattate con TAC rispetto a FAC (hazard ratio = 0,76, IC 95% (0,46-1,26, p = 0,29). Tuttavia la distribuzione della sopravvivenza globale non si è rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Al tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 9% del rischio di morte rispetto ai pazienti trattati nel braccio FAC (hazard ratio = 0,91, IC 95% (0,63-1,32)).

Il tasso di sopravvivenza era del 93,7% nel braccio TAC e il 91,4% nel braccio FAC, al tempo di valutazione del follow-up di 8 anni, e il 91,3% nel gruppo TAC e 89% nel braccio FAC, al tempo di valutazione del 10 anni di follow-up timepoint.

Il rapporto positivo rischio-beneficio per TAC rispetto a FAC è rimasto invariato.

Sono stati analizzati i sottogruppi delle pazienti trattate nel braccio TAC, suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo prospettico nell'analisi primaria (al tempo mediano di follow-up di 77 mesi) (vedere tabella seguente).

Analisi di sottogruppi - Studio della terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo negativo (analisi *Intent to Treat*)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel braccio TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Hazard ratio*	IC 95%
<b>Complessivo</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Categoria di età 1</b>			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
<b>Categoria di età 2</b>			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
<b>Stato dei recettori ormonali</b>			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
<b>Dimensioni del tumore</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Grado istologico</b>			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	64	0,79	0,24-2,6
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stato menopausale</b>			
Pre-menopausa	285	0,64	0,40-1
Post-menopausa	254	0,72	0,47-1,12

\* un hazard ratio (TAC/FAC) inferiore a 1 indica che la TAC è associata a una sopravvivenza libera da malattia più lunga rispetto alla FAC.

Sono state effettuate analisi esplorative dei sottogruppi per la sopravvivenza libera da malattia delle pazienti rispondenti ai criteri 2009 St. Gallen per la chemioterapia - (popolazione ITT) e vengono presentate nella tabella sottostante

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sottogruppi	(n=539)	(n=521)	(95% IC)	Valore di p
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sì	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide

IC = intervallo di confidenza

RP = recettore del progesterone

<sup>a</sup> ER/PR-negativo o Grado 3 o dimensione tumorale >5 cm

L'hazard ratio è stato stimato con il *Cox proportional hazard model*, utilizzando il gruppo di terapia come fattore.

#### DOCETAXEL in monoterapia

In due studi comparativi, randomizzati, di fase III su un totale di 326 pazienti con cancro della mammella metastatico, non responsivi agli agenti alchilanti oppure 392 pazienti con cancro della mammella metastatico, non responsivi alle antracicline, il docetaxel è stato impiegato alle dosi raccomandate e con un regime che prevedeva la somministrazione di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane.

Nei pazienti non responsivi alla terapia con agenti alchilanti, il docetaxel è stato comparato con la doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane). Senza influenzare il tempo di sopravvivenza globale (15 mesi per il docetaxel e 14 mesi per la doxorubicina, p = 0,38) o il tempo alla progressione (27 settimane per il docetaxel e 23 settimane per la doxorubicina, p = 0,54) il docetaxel ha incrementato il tasso di risposta (52% verso 37%, p = 0,01) e abbreviato il tempo alla risposta (12 settimane verso 23 settimane, p = 0,007). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno interrotto la terapia a causa della ritenzione di liquidi, mentre 15 pazienti del gruppo della doxorubicina (9%) hanno interrotto a causa di tossicità cardiaca (3 casi di insufficienza cardiaca congestizia fatale).

Nei pazienti non responsivi all'antraciclina, il docetaxel è stato comparato con la combinazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> ogni 6 settimane e 6 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane). Il docetaxel ha aumentato il tasso di risposta (33% verso 12%, p < 0,0001), ha prolungato il tempo alla progressione (19 settimane verso 11 settimane, p = 0,0004) e ha prolungato la sopravvivenza globale (11 mesi verso 9 mesi, p = 0,01).

Durante questi due studi di fase III, il profilo di sicurezza del docetaxel si è rivelato in linea con il profilo di sicurezza degli studi di fase II (vedere paragrafo 4.8).

È stato condotto uno studio aperto, multicentrico, randomizzato, di fase III di confronto tra docetaxel in monoterapia e paclitaxel nel trattamento del cancro della mammella allo stadio avanzato in pazienti la cui precedente terapia doveva aver incluso un regime a base di antraciclina. Complessivamente 449 pazienti sono state randomizzate alla monoterapia con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato tramite infusione di 1 ora

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

o con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> somministrato tramite infusione di 3 ore. Entrambi i regimi sono stati somministrati ogni 3 settimane.

Senza influenza sull'endpoint primario, il tasso di risposta globale (32% versus 25%, p = 0,10), il docetaxel ha prolungato il tempo mediano alla progressione (24,6 settimane verso 15,6 settimane, p <0,01) e ha prolungato la sopravvivenza mediana (15,3 mesi verso 12,7 mesi, p = 0,03).

È stato osservato un numero maggiore di eventi avversi di grado 3/4 nella monoterapia con docetaxel (55,4%) rispetto a paclitaxel (23,0%).

#### *DOCETAXEL in associazione con doxorubicina*

In un ampio studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con patologia metastatica non sottoposte a precedenti trattamenti, è stato effettuato il confronto tra doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AT) e doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con ciclofosfamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1, ogni 3 settimane.

- Il tempo alla progressione (TTP) si è rivelato significativamente più lungo nel braccio AT rispetto al braccio AC (p = 0,0138). Il TTP mediano è stato di 37,3 settimane (IC 95%: 33,4-42,1) nel braccio AT e 31,9 settimane (IC 95%: 27,4 – 36,0) del braccio AC.
- Il tasso di risposta globale (ORR) si è rivelato significativamente più alto nel braccio AT rispetto al braccio AC, p = 0,009 ed è stato del 59,3% (IC 95%: 52,8 – 65,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (IC 95%: 39,8 – 53,2) del braccio AC.

In questo studio clinico, il braccio AT ha dimostrato un'incidenza più alta di neutropenia grave (90% verso 68,6%), neutropenia febbrile (33,3% verso 10%), infezione (8% verso 2,4%), diarrea (7,5% verso 1,4%), astenia (8,5% verso 2,4%) e dolore (2,8% verso 0%) rispetto al braccio AC. D'altro canto, il braccio AC ha evidenziato un'incidenza più alta di anemia grave (15,8% verso 8,5%) rispetto al braccio AT e, in aggiunta a ciò, una maggiore incidenza di tossicità cardiaca grave: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% verso 2,8%), diminuzione assoluta della LVEF ≥20% (13,1% verso 6,1%), diminuzione assoluta della LVEF ≥30% (6,2% verso 1,1%). Le morti tossiche sono avvenute in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti nel braccio AC (1 dovuto a shock settico e 3 a insufficienza cardiaca congestizia). In entrambi i bracci, la qualità della vita misurata tramite il questionario EORTC si è dimostrata comparabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

#### *DOCETAXEL in associazione con trastuzumab*

Il docetaxel in associazione con trastuzumab è stato studiato nel trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico caratterizzato dalla sovraespressione di HER2 e che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica. Centottantasei pazienti sono state randomizzate al docetaxel (100mg/m<sup>2</sup>) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti era stato sottoposto a una precedente chemioterapia adiuvante con antraciclina. Il docetaxel più trastuzumab si sono rivelati efficaci nelle pazienti trattate, che fossero state sottoposte o meno a precedenti terapie con antracicline. La principale metodologia utilizzata per determinare la positività dell'HER2 nello studio clinico è stata il test immunostochimico (IHC). Per una minoranza di pazienti è stata eseguita la FISH (ibridazione fluorescente in situ). In questo studio clinico, l'87% delle pazienti arruolate aveva una malattia che era IHC 3+ e il 95% delle pazienti arruolate aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH positivo. I risultati inerenti all'efficacia sono sintetizzati nella tabella sottostante:

Parametro	Docetaxel più trastuzumab n = 92	Docetaxel n = 94
Tasso di risposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (mesi) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	30,52 (26,8-ne)	22,12 (17,6-28,9)

TTP = tempo alla progressione, “ne” indica che potrebbe non essere stimato o che non è stato ancora raggiunto.

<sup>1</sup>Gruppo d’analisi totale (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Sopravvivenza mediana stimata

#### *DOCETAXEL in associazione con capecitabina*

I dati derivati da uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, di fase III supportano l'uso del docetaxel in associazione con capecitabina nel trattamento di pazienti con cancro della mammella metastatico o localmente avanzato dopo fallimento di chemioterapia citotossica, tra cui quella con un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state randomizzate a docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> tramite infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte/die per 2 settimane seguiti da un periodo di pausa di 1 settimana). 256 pazienti sono state randomizzate a docetaxel in monoterapia (100 mg/m<sup>2</sup> tramite infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio dell'associazione di docetaxel e capecitabina (p = 0,0126). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) versus 352 giorni (solo docetaxel). Il tasso di risposta oggettiva globale nella popolazione dell'intera randomizzazione (valutazione dello sperimentatore) è stato del 41,6% (docetaxel + capecitabina) e del 29,7% (solo docetaxel), p = 0,0058. Il tempo alla progressione della malattia è stato più lungo nel braccio dell'associazione docetaxel + capecitabina (p<0,0001). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) verso 128 giorni (solo docetaxel).

#### Cancro del polmone non a piccole cellule

##### *Pazienti già sottoposti a chemioterapia con o senza radioterapia*

In uno studio clinico di fase III su pazienti già trattati in precedenza, il tempo alla progressione (12,3 settimane versus 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono stati significativamente più lunghi per il docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC - *Best Supportive Care*). Il tasso di sopravvivenza di 1 anno è stato anch'esso significativamente maggiore per il docetaxel (40%) rispetto alla BSC (16%). Si è rilevato, inoltre, un minor impiego di analgesici a base di morfina (p <0,01), di analgesici non a base di morfina (p <0,01), di altri medicinali correlati alla malattia (p = 0,06) e di radioterapia (p <0,01) nei pazienti trattati con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> rispetto a quelli trattati con la BSC.

Il tasso di risposta globale è stato del 6,8% nei pazienti valutabili e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

##### *Docetaxel in associazione con agenti a base di platino in pazienti naïve alla chemioterapia*

In uno studio clinico di fase III, 1218 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC – *non small cell lung cancer*) di stadio IIIB o IV non resecabile con un KPS pari al 70% o superiore e non sottoposti a precedente chemioterapia per la patologia menzionata, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 1 ora seguito immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato in 30-60 minuti ogni 3 settimane, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 1 ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) somministrato in 30-60 minuti ogni 3 settimane, o vinorelbina (V) 25 mg/m<sup>2</sup> somministrata in 6-10 minuti il giorno 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato il giorno 1 dei cicli ripetuti ogni 4 settimane.

I dati sulla sopravvivenza, il tempo mediano alla progressione e il tasso di risposta per i due bracci dello studio sono illustrati nella tabella seguente:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Endpoint principale): Sopravvivenza mediana (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di rischio 1.122 [IC 97,2%) 0.937; 1.342]* Differenza del trattamento: 5,4% [IC 95%) -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza del trattamento: 6,2% [IC 95%) 0,2; 12,3]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	
Tempo mediano alla progressione			Rapporto di rischio 1,032

(settimane)	22,0	23,0	[IC 95%) 0,876; 1,216]
Tasso di risposta globale (%)	31,6	24,5	Differenza del trattamento: 7,1% [IC 95%) 0,7; 13,5]

\*: Corretto per confronti multipli e aggiustato per fattori di stratificazione (stadio della malattia e area del trattamento) sulla base della popolazione dei pazienti valutabili.

Gli endpoint secondari comprendevano alterazione del dolore, classificazione globale della qualità della vita tramite gli strumenti dell'EuroQoL-5D, scala sintomatica del cancro del polmone e variazioni del performance status di Karnofsky. I risultati relativi a questi endpoint confermano quelli degli endpoint principali.

Per l'associazione docetaxel/carboplatino non si è dimostrata né l'equivalenza, né la non inferiorità dell'efficacia rispetto alla terapia d'associazione di riferimento VCis.

### Cancro della prostata

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone nei pazienti con cancro metastatico della prostata refrattario agli ormoni, sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, di fase III. Un numero totale di 1006 pazienti con KPS  $\geq 60$  è stato randomizzato ai seguenti gruppi di trattamento:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> somministrato settimanalmente per le prime 5 settimane in un ciclo di 6 settimane, per 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 10 cicli.

Tutti i 3 regimi sono stati somministrati in combinazione con prednisone e prednisolone 5 mg due volte/die, in maniera continuata.

I pazienti trattati con docetaxel ogni 3 settimane hanno evidenziato una sopravvivenza globale significativamente più lunga rispetto a quelli trattati con mitoxantrone. L'aumento nella sopravvivenza osservato nel braccio di trattamento con docetaxel con somministrazione settimanale, non si è dimostrato statisticamente significativo in confronto al braccio di controllo del mitoxantrone. Gli endpoint d'efficacia dei bracci del docetaxel rispetto al braccio di controllo sono sintetizzati nella seguente tabella:

Endpoint	Docetaxel ogni 3 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza mediana (mesi)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapporto di rischio	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valore di p <sup>†*</sup>	0,0094	0,3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
IC 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valore di p <sup>*</sup>	0,0005	<0,0001	--
Numero dei pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6	31,2	21,7
IC 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valore di p <sup>*</sup>	0,0107	0,0798	--
Numero dei pazienti	141	134	137
Tasso di risposta del tumore (%)	12,1	8,2	6,6
IC 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valore di p <sup>*</sup>	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>Test log rank stratificato

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

\*Soglia della significatività statistica = 0,0175

\*\*PSA (Prostate Specific Antigen): antigene prostatico specifico

Dato che la terapia settimanale con docetaxel ha presentato un profilo di sicurezza leggermente migliore rispetto alla somministrazione del docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che determinati pazienti possano beneficiare della terapia settimanale con docetaxel.

Non si è osservata alcuna differenza statistica tra i gruppi di trattamento in termini di Qualità globale della vita.

#### Adenocarcinoma gastrico

Uno studio multicentrico, aperto, randomizzato ha valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia con docetaxel nei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, tra cui l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, non sottoposti a precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica. Un numero totale di 445 pazienti con un KPS >70 è stato sottoposto a trattamento con docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) in associazione con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 anni) oppure cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni). La durata del ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio della terapia TCF e 4 settimane per il braccio della CF. Il numero mediano di cicli somministrati a ciascun paziente è stato pari a 6 (con un range compreso tra 1 e 16) nel braccio TCF rispetto a 4 (con un range compreso tra 1 e 12) nel braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) costituiva l'endpoint principale. La riduzione del rischio di progressione è stata del 32,1% e si è associata ad un TTP significativamente più lungo (p = 0,0004) in favore del braccio della terapia TCF. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga (p = 0,0201) in favore del braccio della TCF con una riduzione del rischio di mortalità del 22,7%. I risultati inerenti all'efficacia sono sintetizzati nella tabella sottostante:

#### Efficacia del docetaxel nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediano (mesi) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (IC 95%) *valore di p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
stimata a 2 anni (%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio (IC 95%) *valore di p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Tasso di risposta globale (CR + PR) (%)	36,7	25,4
valore di p	0,0106	
Malattia progressiva come miglior risposta globale (%)	16,7	25,9

\*Test log rank non stratificato

Le analisi di sottogruppo per età, sesso e razza hanno favorito in maniera consistente il braccio della TCF su quello della terapia CF.

Un'analisi aggiornata sulla sopravvivenza condotta con un follow-up mediano di 41,6 mesi non ha più evidenziato una differenza statisticamente significativa pur confermando il vantaggio del regime TCF e mostrando che i benefici della TCF rispetto alla CF possono essere chiaramente osservati ad un follow-up compreso tra 18 e 30 mesi.

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Complessivamente, la qualità della vita (QoL) e i risultati clinici sui benefici hanno indicato in maniera consistente un miglioramento in favore del braccio della TCF. I pazienti trattati con la TCF hanno mostrato un tempo più lungo al peggioramento definitivo del 5% dello stato di salute globale al questionario QLQ-30 ( $p = 0,0121$ ) e un tempo più lungo al peggioramento definitivo del performance status di Karnofsky ( $p = 0,0088$ ) rispetto ai pazienti sottoposti a terapia CF.

### Cancro della testa e del collo

- Chemioterapia d'induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel nel trattamento d'induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato, aperto, multicentrico, di fase III (TAX 323). In questo studio 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato, non operabile e con un performance status WHO di 0 o 1, sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio del docetaxel sono stati trattati con docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> seguito da cisplatino (P) 75 mg/m<sup>2</sup> seguito da 5-fluorouracile (F) 750 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione continua per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli nel caso in cui dopo 2 cicli sia stata osservata almeno una risposta di lieve entità (riduzione  $\geq 25\%$  nella dimensione del tumore misurata bidimensionalmente). Al termine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti senza evidenze di progressione della malattia sono stati sottoposti a radioterapia (RT) per 7 settimane (TPF/RT) secondo le linee guida istituzionali. I pazienti nel braccio del comparatore sono stati trattati con cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli nel caso in cui dopo 2 cicli sia stata osservata almeno una risposta di lieve entità (riduzione  $\geq 25\%$  nella dimensione del tumore misurata bidimensionalmente). Al termine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti senza evidenze di progressione della malattia sono stati sottoposti a radioterapia (RT) per 7 settimane (PF/RT) in conformità con le linee guida istituzionali. La radioterapia locoregionale è stata applicata in regime di frazionamento convenzionale (1,8 Gy – 2,0 Gy una volta/die, 5 giorni/settimana per una dose totale compresa tra 66 e 70 Gy) o regimi accelerati/iperfrazionati (due volte/die, con un minimo di 6 ore d'intervallo interfrazione, 5 giorni/settimana). Per i regimi accelerati si raccomanda una dose totale di 70 Gy, mentre per quelli iperfrazionati la dose raccomandata è di 74 Gy. La resezione chirurgica è stata consentita dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio della terapia TPF hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per via orale, o medicinale equivalente, due volte/die per 10 giorni a partire dal giorno 5 di ciascun ciclo. L'endpoint principale di questo studio, ovvero la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha evidenziato un tempo significativamente più lungo nel braccio della TPF rispetto a quello della PF,  $p = 0,0042$  (PFS mediana: 11,4 versus 8,3 mesi rispettivamente) con un follow-up mediano complessivo di 33,7 mesi. La sopravvivenza globale mediana si è dimostrata significativamente più lunga nel braccio della TPF rispetto al braccio della PF (OS mediana: 18,6 versus 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28% ( $p = 0,0128$ ). I risultati inerenti all'efficacia sono riportati nella tabella sottostante:

Efficacia del docetaxel nel trattamento d'induzione dei pazienti con SCCHN localmente avanzato, non operabile (analisi *Intent to Treat*)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio aggiustato (IC 95%) *valore di p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapporto di rischio (IC 95%) **valore di p	0,72 (0,56-0,93)	

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (IC 95%) ***valore di p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valore di p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (IC 95%) Rapporto di rischio (IC 95%) **valore di p	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 a favore dell'associazione docetaxel+cisplatino+5-FU

\*Modello di Cox (aggiustamento per il sito del tumore primario, stadi clinici T e N e performance status WHO).

\*\*Test log rank

\*\*\* Chi-square test

#### Parametri della qualità della vita

I pazienti trattati con TPF hanno sperimentato un deterioramento significativamente inferiore del punteggio globale della salute rispetto a quelli trattati con PF (p = 0,01 tramite la scala QLQ-30 EORTC).

#### Parametri dei benefici clinici

La scala del performance status, relativamente alle sottoscale del collo e della testa (PSS-HN) elaborate per la misurazione della comprensibilità del linguaggio, della capacità di mangiare in pubblico e della normalità della dieta, è risultata significativamente a favore della terapia TPF rispetto alla PF.

Il tempo mediano al primo deterioramento del performance status WHO è stato significativamente più lungo nel braccio della terapia TPF rispetto a quello della terapia PF. La scala dell'intensità del dolore è migliorata nel corso del trattamento in entrambi i gruppi, indicando pertanto un'adeguata gestione del dolore.

- Chemioterapia d'induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel nel trattamento d'induzione dei pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) localmente avanzato sono state valutate in uno studio randomizzato, aperto, multicentrico, di fase III (TAX324). In questo studio, 501 pazienti con SCCHN localmente avanzato e un performance status WHO di 0 o 1, sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. La popolazione in studio comprendeva pazienti con malattia tecnicamente non resecabile, pazienti con una bassa probabilità di trattamento chirurgico e pazienti nei quali si mirava alla conservazione dell'organo. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza ha considerato solamente gli endpoint di sopravvivenza senza prendere formalmente in considerazione la riuscita della preservazione dell'organo. I pazienti nel braccio del docetaxel sono stati trattati con docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> tramite infusione endovenosa il giorno 1 seguito da cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione endovenosa della durata compresa tra 30 minuti e 3 ore, seguito da un'infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni 3 settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non mostravano progressione della malattia dovevano essere sottoposti a chemioradioterapia (CRT) come stabilito dal protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio del comparatore sono stati trattati con cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa della durata compresa tra 30 minuti e 3 ore il giorno 1, seguito da un'infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni 3 settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non mostravano progressione della malattia dovevano essere sottoposti a chemioradioterapia (CRT) come stabilito dal protocollo (PF/CRT).

I pazienti appartenenti ad entrambi i bracci di trattamento sono stati sottoposti a CRT per 7 settimane dopo chemioterapia d'induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più tardi di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia il carboplatino (AUC 1,5) è stato somministrato settimanalmente tramite infusione endovenosa di 1 ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con un dispositivo a megavoltaggio in regime di frazionamento

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

giornaliero (2 Gy/die, 5 giorni/settimana per 7 settimane, per una dose totale di 70-72 Gy). Il ricorso all'intervento chirurgico nel sito primario della malattia e/o del collo poteva essere preso in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti inclusi nel braccio di trattamento con docetaxel sono stati sottoposti a profilassi antibiotica. L'endpoint primario d'efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS), è stata significativamente più lunga (test log rank,  $p = 0,0058$ ) con i regimi a base di docetaxel rispetto alla terapia PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 mesi rispettivamente), con una riduzione del rischio di mortalità del 30% rispetto alla PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, IC 95% = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano globale di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% e un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per la terapia TPF e 13,1 per la PF). Questo è stato anche statisticamente significativo, con un HR dello 0,71; IC 95% 0,56-0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . I risultati inerenti all'efficacia sono riportati nella tabella sottostante:

Efficacia del docetaxel nel trattamento d'induzione dei pazienti con SCCHN localmente avanzato (analisi *Intent to Treat*)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (IC 95%) Rapporto di rischio (IC 95%) *valore di p	70,6 (49,0-NA) 0,70 (0,54-0,90) 0,0058	30,1 (20,9-51,5)
PFS mediana (mesi) (IC 95%) Rapporto di rischio (IC 95%) **valore di p	35,5 (19,3-NA) 0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	13,1 (10,6 – 20,2)
Migliore risposta globale (CR + PR) alla chemioterapia (%) (IC 95%) ***valore di p	71,8 (65,8-77,2) 0,070	64,2 (57,9-70,2)
Migliore risposta globale (CR + PR) al trattamento di studio [chemioterapia +/- chemioradioterapia] (%) (IC 95%) ***valore di p	76,5 (70,8-81,5) 0,209	71,5 (65,5-77,1)

Un rapporto di rischio inferiore a 1 è a favore dell'associazione docetaxel+cisplatino+5-FU

\*test log-rank non aggiustato

\*\*test log-rank non aggiustato, non aggiustato per confronti multipli.

\*\*\*test chi quadro, non aggiustato per confronti multipli.

NA - Non pertinente.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con docetaxel in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma della prostata, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escluso il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato (vedere sezione 4.2 per informazioni sull'utilizzo pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

20-115 mg/m<sup>2</sup> in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico.

#### Distribuzione

Dopo la somministrazione di una dose di 100 mg/m<sup>2</sup> per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 µg/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h.µg/ml. Valori medi di clearance corporea totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m<sup>2</sup> e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance corporea totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

#### Eliminazione

Uno studio con <sup>14</sup>C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere terbutilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci e escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

#### Popolazioni particolari

##### *Età e sesso*

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente.

##### *Compromissione epatica*

In un piccolo numero di pazienti (n = 23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata compromissione epatica (ALAT, ASAT  $\geq 1,5$  volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina  $\geq 2,5$  volte il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

##### *Ritenzione di liquidi*

La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di liquidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di liquidi grave.

#### Terapia di associazione

##### *Doxorubicina*

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non è influenzata dalla loro co-somministrazione.

##### *Capecitabina*

Uno studio di fase I sulla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel e viceversa ha dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel (C<sub>max</sub> e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel sulla farmacocinetica di un metabolita rilevante di capecitabina, 5'-DFUR.

##### *Cisplatino*

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione con cisplatino è stata simile a quella osservata durante la monoterapia. Il profilo farmacocinetico di cisplatino somministrato poco dopo l'infusione di docetaxel è simile a quello osservato con cisplatino da solo.

##### *Cisplatino e 5-fluorouracile*

La somministrazione combinata di docetaxel, cisplatino e 5-fluorouracile in 12 pazienti con tumori

solidi non ha avuto influenza sulla farmacocinetica dei singoli medicinali.

#### *Prednisone e desametasone*

L'effetto del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato con una premedicazione standard con desametasone è stato studiato in 42 pazienti.

#### *Prednisone*

Non è stato osservato alcun effetto di prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il potenziale carcinogenico del docetaxel non è stato studiato.

Il docetaxel ha dimostrato di essere mutagenico nel test di aberrazione cromosomica e del micronucleo in vitro nelle cellule CHO-K1 e nel test del micronucleo in vivo nel topo. Tuttavia, non ha indotto mutagenicità nel test di Ames o nel saggio di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono in linea con l'attività farmacologica del docetaxel.

Gli effetti indesiderati sui testicoli osservati negli studi di tossicità sui roditori, suggeriscono che il docetaxel può compromettere la fertilità maschile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro  
Macrogol 300  
Polisorbato 80  
Etanolo 96%

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

Periodo di validità dopo prima apertura:

28 giorni.

Condizioni di conservazione dopo prima apertura:

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Periodo di validità dopo la diluizione:

Docetaxel Sandoz soluzione per infusione è una soluzione sovrasatura e nel corso del tempo può pertanto verificarsi formazione di cristalli/precipitato. Prima dell'uso la soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente con attenzione per la presenza di precipitato. Se non è limpida o sembra contenere del precipitato, la soluzione per infusione deve essere eliminata.

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso della durata di 4 ore alla temperatura compresa tra 2 e 8°C al riparo dalla luce e a temperatura inferiore a 25°C senza protezione dalla luce in soluzione glucosata al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9% (0,30 mg/ml e 0,74 mg/ml).

Da un punto di vista microbiologico, è necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente. Se non usato

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.  
Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale vedere il paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma e ghiera in alluminio con o senza rivestimento protettivo in plastica (Onko-safe).

-

Docetaxel Sandoz è disponibile in confezione singola contenente 1 flacone (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml):

Docetaxel Sandoz è disponibile in confezioni multiple contenenti 5 o 10 flaconcini (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Docetaxel Sandoz soluzione per infusione è una soluzione sovrasatura e nel corso del tempo può pertanto verificarsi formazione di cristalli/precipitato. Prima dell'uso la soluzione per infusione preparata con Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente con attenzione per la presenza di precipitato. Se non è limpida o sembra contenere del precipitato, la soluzione per infusione deve essere eliminata.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

##### Ispezione prima dell'uso

Prima della diluizione, Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione deve essere ispezionato visivamente per la presenza di materiale in sospensione e decolorazione. Se non è limpido o sembra contenere del precipitato, il concentrato deve essere eliminato.

##### *Preparazione della soluzione per infusione*

Il concentrato deve essere diluito prima dell'uso.

Le soluzioni per infusione devono essere diluite in una soluzione di glucosio al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9% e somministrate tramite infusione endovenosa.

Se il prodotto medicinale è stato refrigerato, è necessario lasciare il numero richiesto di flaconcini di Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione a una temperatura inferiore ai 25° C finché la soluzione non abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il volume necessario può essere prelevato direttamente dal flaconcino.

Per ottenere la dose richiesta per il paziente può essere necessario più di un flaconcino. In base alla dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare con tecnica asettica il volume corrispondente contenente 10 mg/ml di docetaxel dal numero adeguato di flaconcini, utilizzando una siringa graduata dotata di ago. Ad

esempio, una dose di 140 mg di docetaxel richiederà 14 ml di docetaxel concentrato per soluzione per infusione.

Il volume richiesto di Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato mediante una singola iniezione (con un solo colpo) in una sacca o un flacone per infusione da 250 ml contenente una soluzione per infusione di glucosio al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9%.

Se si necessita di una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore del veicolo d'infusione in modo che non sia superata la concentrazione di 0,74 mg/ml di docetaxel.

Miscelare a mano il contenuto della sacca o del flacone per l'infusione capovolgendo e ruotando delicatamente e in modo controllato il veicolo di infusione ed evitando la formazione di schiuma. Durante la preparazione e il trasporto verso il paziente per la somministrazione è necessario evitare di scuotere o agitare vigorosamente il veicolo di infusione.

La soluzione per infusione preparata con Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione è stabile fino a 4 ore e deve essere usata entro questo termine, che comprende la conservazione e l'ora di infusione necessaria alla somministrazione. L'infusione deve essere somministrata con tecnica asettica a temperatura ambiente (inferiore ai 25° C) e in condizioni di illuminazione normali.

Prima dell'uso la soluzione per infusione preparata con Docetaxel Sandoz concentrato per soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente con attenzione per la presenza di precipitato. Se non è limpida o sembra contenere del precipitato, la soluzione per infusione deve essere eliminata.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

Il contatto di Docetaxel Sandoz concentrato con dispositivi in plastica PVC o dispositivi utilizzati per preparare le soluzioni per infusione non è raccomandato. Al fine di ridurre al minimo l'esposizione del paziente al plastificante DEHP (di-2-etil-silftalato) che può essere rilasciato dai set o dalle sacche per infusione in PVC, la soluzione finale di Docetaxel Sandoz per infusione deve essere conservata all'interno di flaconi o in sacche di plastica (polipropilene, poliolefina) e somministrata attraverso set di somministrazione rivestiti internamente di polietilene.

Per ridurre al minimo il rischio di formazione di precipitato nella soluzione per infusione si raccomanda l'uso di sacche per infusione.

I flaconi in vetro non sono raccomandati.

#### *pH e osmolalità della soluzione ricostituita*

0,3 mg/ml in soluzione di glucosio al 5%: pH  $\approx$  3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml in soluzione di NaCl allo 0,9%: pH  $\approx$  3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

#### *Linee guida per la manipolazione in sicurezza dei farmaci antitumorali:*

I preparati citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza. Il medicinale deve essere diluito da personale esperto. La diluizione deve essere effettuata in aree appositamente predisposte. La superficie di lavoro deve essere coperta con carta assorbente monouso plastificata sulla superficie posteriore. Indossare guanti, maschere e indumenti protettivi adeguati. È necessario adottare precauzioni affinché la soluzione non venga accidentalmente in contatto con la cute o le membrane mucose e l'area interessata deve essere lavata accuratamente con acqua e sapone. In caso di contaminazione accidentale con gli occhi, lavare immediatamente con abbondante acqua.

Utilizzare raccordi luer-lock su tutte le siringhe e i set infusionali. Si raccomanda l'uso di aghi di grosso calibro per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aerosol. La formazione di aerosol può essere ridotta con l'uso di un ago ventilato.

Ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata. Deve essere osservata opportuna attenzione e precauzione nello smaltimento dei componenti utilizzati per diluire Docetaxel Sandoz. Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale contaminato deve essere posto in un apposito sacco per rifiuti ad alto rischio. Gli oggetti affilati

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(aghi, siringhe, flaconcini, ecc.) devono essere posti in un contenitore rigido adeguato. Il personale preposto alla raccolta e allo smaltimento di tali rifiuti deve essere informato dei pericoli. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente sui preparati citotossici. La soluzione eccedente del medicinale deve essere eliminata direttamente nello scarico insieme con un'abbondante quantità d'acqua.

Il medicinale è utilizzabile più volte, riferirsi al paragrafo 6.3.

### **Somministrazione**

Docetaxel Sandoz è solo per uso endovenoso.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 20mg/2ml AIC n. 039713019

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro da 20mg/2ml AIC n. 039713021

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 20mg/2ml AIC n. 039713033

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 80mg/8ml AIC n. 039713045

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro da 80mg/8ml AIC n. 039713058

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 80mg/8ml AIC n. 039713060

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 160mg/16ml AIC n. 039713072

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro da 160mg/16ml AIC n. 039713084

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 160mg/16ml AIC n. 039713096

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2010

Data del rinnovo più recente: Marzo 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

RCP\_DOCETAXEL SANDOZ

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*